

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japa

PUBLICATION NUMBER : 01018440
PUBLICATION DATE : 23-01-89

APPLICATION DATE : 10-07-87
APPLICATION NUMBER : 62173464

APPLICANT : DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD;

INVENTOR : IMAZATO TAKESHI;

INT.CL. : B01J 13/02 A01N 25/28 A23D 5/00 A23L 1/00 A23P 1/04 A61K 9/50

TITLE : MICRO-CAPSULE

ABSTRACT : PURPOSE: To make elution of a core substance quickly and mask unpleasant taste or the like by coating a wall membrane composed of chitosan and polyanionic polysaccharides on a core substance containing a substance hardly soluble in water and forming a micro-capsule.

CONSTITUTION: Chitosan or its added acid salt is dissolved in water to which acid may be dissolved or preferably in water in which acid is dissolved, a core substance containing the substance hardly soluble in water is dispersed therein. Further, water solution of polyanionic polysaccharide is added, and while the suspension thus prepared is stirred, its pH is regulated to 2-4 to form a coacervate. Then, a micro-capsule is formed by adding water and separated. The measured viscosity of 0.5%(W/V) chitosan/0.5%(V/V) aqueous solution of acetic acid left at 20°C for 3hr by a rotating type viscometer should be preferably 2,000cP/sec or less in chitosan.

COPYRIGHT: (C) JPO

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
⑪ 公開特許公報 (A) 昭64-18440

◎発明の名称 マイクロカプセル
◎特願 昭62-173464
◎出願 昭62(1987) 7月10日
◎発明者 牧田 浩和 奈良県奈良市右京5丁目5番地4
◎発明者 松村 幸子 大阪府大阪市阿倍野区帝塚山1丁目10番8号
◎発明者 今里 雄 大阪府豊中市新千里東町2丁目5番
◎出願人 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町3丁目25番地
弁理人 小島 一晃

四 標 記

1 発明の名稱

マイクロカプセル

2 特許請求の範囲

(II) 水層活性物質を含む芯物質上にキトサンと
アリアニオン性多糖類とからなる壁膜を有する
マイクロカプセル。

四 20℃において3時間放置した0.5% (v/v)キトサン/0.5% (v/v)酢酸水溶液の20℃における粘度を回転式粘度計により測定するとき、キトサンが2000センチ・ボアード/秒以下の粘度を有するものである特許請求の範囲第1項記載のアクリロラブゼル。

即 第2項と同様にして粘度を測定するとき、
トタンが1500センチ ポアーズ／秒以下の粘
度を有するものである特許請求の範囲第2項記
述のマイクロカッサル。

14) 第2項と同様にして粘度を測定するとき、
トトサンが200 センチ・ポアース／秒以下の粘
度を示すものである特許請求の範囲第2項記

日記イタロカブキル

四 第2項と同様にして粘度を測定するとき、
キトサンが15~30センチ・ボアーズ/秒の粘度
を行するものである特許請求の範囲第2項記載
のスクロカゼル。

④ ポリアニオン性多糖類がアラビアゴムである
植物界の幾種類と植物界のコイカラゴムである

⑦ 複合コアセルベーション法により製造される特許請求の範囲第1項記載のマイクロカプセル

⑧ 有機培養を用いない複合コアセルベーショ
ン法により製造される特許請求の範囲第7項記
載のアイクロカゼル。

④ ポリアニオン性多糖類としてアラビアゴムを用いる複合コアセルベーション法により製造される特許請求の範囲第7項記載のマイクロカプセル。

四 キトサンとアラビアガムの固液比が1:2.5~25の範囲である特許請求の範囲第7または9項記載のマイクロカプセル。

00 キトサンとアラビアゴムの重量比が1:3~17の範囲である特許請求の範囲第7または9項記載のマイクロカプセル。

02 キトサンとアラビアゴムの重量比が1:4~10の範囲である特許請求の範囲第7または9項記載のマイクロカプセル。

03 水溶性物質が脂質である特許請求の範囲第1~12項の内のいずれか1項記載のマイクロカプセル。

04 水溶性物質が粉末または液状である特許請求の範囲第1~10項の内のいずれか1項記載のマイクロカプセル。

05 その表面に細孔を有する特許請求の範囲第1~14項の内のいずれか1項記載のマイクロカプセル。

3. 発明の詳細な説明

概念上の利用性

本発明は、キトサン(chitosan)とポリアニオニン性多糖類からなる複数を有するマイクロカプセル。

ない。

また、後述するように本発明のマイクロカプセルの壁材材料の一つは、アラビアゴムを代表例とするポリアニオニン性多糖類である。アラビアゴムは、医薬剤の分野では結合高分子錠剤として使用されている。更に、アラビアゴムはゼラチンと共にマイクロカプセルを形成することが知られている。しかし、ゼラチンがアラビアゴムとキトサンからなるマイクロカプセルは知られていない。

解決すべき問題点

一般にマイクロカプセル化すると芯物質の放出は遅くなる。例えば、特公昭42-528、同44-11389、同50-30136などに報告されているエチルセロロースを壁材とするマイクロカプセルは、その壁材構造が均一でなめらかであり、多くの場合、放出が遅まるのは下においても芯物質の放出が抑制され、芯物質の作用効果が十分発揮できない。このようなエチルセロロースを壁材とするマイクロカプセルに速放性を得たせるには、例えばエチルセロロース壁材中に炭酸塩を合併せしめる(特開昭

セルに関する、本発明のマイクロカプセルは、その表面に細孔を有し、医薬剤や多糖類、食品、日用品などの分野、特に医薬剤の分野で有用である。

技術背景

キトサンは、スピルリナの如き甲殻類の外殻成分であるキトサンの脱アセチル化物であり、[(1→4)-2-アミノ-2-アオキシ-B-D-グルカノン]を構成成分とする多糖類である。キトサンは遊離のアミノ基を有し、水に可溶性の複数の架橋を形成する。現在、キトサンは主に水溶性用のカチオン性界面活性剤、特に活性汚泥の促進剤として用いられている。医薬剤の分野において、キトサンは例えば散葉のビヒケルとして[Chem. Pharm. Bull., 30,(11),4213 (1982)]、あるいはボリリン酸ナトリウムとの複合体の形で持続性服薬の着色剤として[Chem. Pharm. Bull., 33,(8),2488 (1985)]用いられている。なお、型膜がキトサンとボリリン酸ナトリウムであるマイクロカプセルは、複合シアセラベーション法によって製造されて

57-150612)などの特別な工夫を必要とする。

本発明者はは種々検討した結果、本発明のマイクロカプセルは、意外にもその表面に細孔を有し、特別な工夫をせずとも芯物質の放出が抑制されず、不快な味のマスキングや液状物質の粉末化などを可能にすることを見い出し、本発明を完成した。

本発明の構成

本発明は水溶性物質を含む芯物質上にキトサンとポリアニオニン性多糖類とからなる複数を有するマイクロカプセルに関する。

ここにおける水溶性物質は、芯物質の速やかな放出、不快な味のマスキング、表面保護、他剤との配合変化の防止、液状物質の粉末化などの目的でマイクロカプセル化が要請されている物質であって、水に難溶性のものであれば、粉末状であってもよいし液状であってもよい。このような物質の好みしい例としては、ソニサミドやエリスロマイシン、ステアレート、スピロノラクトンなどの粉末状薬剤やタミンD、バルブロ酸、トウモロコシ油などの液状(油)物質が挙げられる。

芯物質は、これらの水溶性物質をものであるか、トウモロコシデンプンや結晶セルロースのような水溶性成分を更に含有しているともよい。

本発明のマイクロカプセルの壁面成分の一つであるキトサンは、過剰量またはその複数加量の形で用いられるが、好みしくは過剰量の形で用いるのがよい。キトサンの複数加量としては、糊液や糊粉のような有機酸：タケヌク酸、レーダルタミン酸、アスコルビン酸、コハク酸、高石鹼のような有機酸などの形から形成されるものが挙げられる。そのうちでもタケヌク酸やアスコルビン酸が好みしく用いられる。なお、糊液やリシン酸はキトサンとの成形成性に問題があり、またその溶解の使用はマイクロカプセル化に問題があることがある。

キトサンの分子量は一定ではない。キトサン水溶液の粘度は、その分子量の大小によって変化する。本明細書ではキトサンの粘度は粘度(センチポアーメット: cP)で表すことにする。ここにおける粘度は、20°Cにおいて3時間測定した

分離し、更にポリアニオニン性多糖類の水溶液を添加し、得られる懸濁液に搅拌しながらそのpHを2~4、好みしくは2.5~3.5に調整してコアセルベートを形成させ、次に水を加えてマイクロカプセルを生成させ、これを分離することにより製造できる。ここにおける糊としては、キトサンの複数加量について既述したのと同様な形が挙げられ、特にタケヌク酸やアスコルビン酸が好みしい。複数量は糊の種類によって異なるが、通常1~20%(*/*)である。キトサン水溶液の濃度は、通常0.05~3%(*/*)であり、好みしくは0.5~2%(*/*)である。また、アニオニン性多糖類、例えばアラビアガム水溶液の濃度は、通常0.2~20%(*/*)であり、好みしくは2~15%(*/*)である。キトサンとポリアニオニン性多糖類、例えばアラビアガムとの使用割合は、重量比で1:2.5~25の範囲であり、好みしくは1:3~17の範囲、特に好みしくは1:4~10の範囲である。キトサンとアラビアガムの使用割合がキトサン1重量に対しアラビアガムが20以上または2以下の場合には本

0.5%(*/*)キトサン/0.5%(*/*)水溶液について、同温度で伝伝式粘度計(Brookfield型)により測定するものとする。本発明では、一般的には2000cP以下、通常は1500cP以下、好みしくは200cP以下、特に好みしくは15~30cPのキトサンが用いられる。なお、2000cP以上のキトサンは、成形性に問題がある。しかし、2000cP以上のキトサンであっても、その水溶液は時間の経過とともに低粘度化することがあるので、このような低粘度化されたキトサンも使用できる。

本発明の他の復数成分であるポリアニオニン性多糖類の例としては、例えばアラビアガムが挙げられる。

本発明のマイクロカプセルは、例えば有機酸を用いない複合コアセルベーション法により製造することができる。すなわち本発明のマイクロカプセルは、糊を溶解していてもよい水(好みしくは糊を溶解した水)にキトサンまたはその複数加量を溶解し、これに水溶性物質を含む芯物質を

によりマイクロカプセルを製造できないことがある。

本コアセルベーション法は通常、室温で行われる。

本発明のマイクロカプセルは、その表面に孔を有する。孔の数およびその大きさは、ある程度範囲である。この範囲は、所記製造法において、pHやキトサンとポリアニオニン性多糖類の使用割合を調節して変化させることにより可能であり、その活性は均一な状態で容易に設定できる。例えば、前記製造法において、芯物質としてソニマード粉末を用い、1.5%(*/*)キトサン(300cP)水溶液と10%(*/*)アラビアガム水溶液の同液量を用い、pHを2.7~3.0としたときは比較的小さな孔を有するマイクロカプセルが得られ、pHを中や高いめ、すなわち3.2~3.5としたときは比較的大きな孔を有するマイクロカプセルが得られる。芯物質が液体である場合にも上記と同様にして孔の大きさとその数を調節し得る。孔の大きさとその数の範囲は目的に応じて行われる。例え

ば、芯物質の液やかな放出が望まれるとときは孔を大きくしたり、液状物質の粉末化が望まれるとときは液状物質が漏出しない程度の小さい孔とすることが行われる。

かくして本発明のマイクロカプセルは、芯物質の液やかな放出、不快な味のマスクング、表面保護、防腐との配合変化的防止、液状物の粉末化などを可能とする。従って、本発明のマイクロカプセルは、例えば医薬剤や防腐剤、食品、香料など様々な分野で有用である。本発明のマイクロカプセルの優點が生分解性であること、および低毒性であることからして本発明のマイクロカプセルは、特に医薬剤の分野で有用である。このような医薬剤は、例えば本発明のマイクロカプセルを、必要に応じて他の成分、例えば賦形剤などとともに、ゼラチン壁カプセルに充填するとか、溶解化するとか、崩壊化あるいは細粒化するとか、基剤とともに吸収のような外用剤の形にすると、方法により製造できる。

次に実施例を挙げて、本発明を更に詳細に説明

する。

実施例 1

粘度 30cps のオトラン 0.675 g を 10% クエン酸水溶液 45 % に溶解し、これにゾニサミド 0.2 g を加えて分散する。400回転/分の速度で攪拌しつつ 10% アラビアゴム水溶液 45 % を徐々に加えて壁面する。このときの pH は 2.4 である。これに搅拌しながら 10% 水酸化ナトリウム水溶液を徐々に滴下して pH 2.8 に調整してコアセルベートを形成させた後、水 100 ml を加えてマイクロカプセルを生成させる。生成するマイクロカプセルを機器充填してゾニサミドを含有するマイクロカプセル 7.1 g を得る。

このマイクロカプセルについて苦味遮蔽試験ならびに耐久試験を行い次表の結果を得る。

(以下余白)

項目	苦味試験	抽出試験			
		清1液中*	75% 酸 の抽出液 の抽出量	5 分間 の抽出 時間	75% 酸 の抽出 液中 の抽出 量
マイクロ カプセル	50秒	72.3 %	5分	8.8 %	21分
ゾニサ ミド	5秒以内	43.3 %	24分	43.3 %	24分

苦味試験: ゾニサミドとして 100mg 相当量を口に含むとき、舌味を感じるまでの時間(秒)を測定する。

抽出試験: 第 1 表正日本薬局方の抽出試験法(ペンドル法、回転数: 100 r.p.m.、温度: 90°C)に準じて行う。なおゾニサミドは吸光度(284 nm)値により定量する。

*: 第 1 表正日本薬局方に示した人工胃液(pH 1.2)

実施例 2

pH を 3.4 に調節するほかは実施例 1 と同様にしてゾニサミド含有マイクロカプセル 4.5 g を得る。本実施例で得られるマイクロカプセルの表面の細孔の大きさおよびその数は実施例 1 のマイクロカプセルよりも大きくて、かつ多い。

実施例 3

10% クエン酸水溶液に代えて 1M レーゲン酸

シ酸水溶液を用いるほかは実施例 1 と同様にしてゾニサミド含有マイクロカプセル 7.1 g を得る。ゾニサミドとして 100 mg 相当量のマイクロカプセルを口に含むとき舌味を感じるまでの時間は約 30 秒である。

実施例 4

下記第 2 表に示す条件のほかは実施例 1 と同様にしてゾニサミド含有マイクロカプセルを製造する。

濃度	粘度の pH	調節した pH 値
10 % クエン酸	2.45	3.40
1 M レーゲン酸	4.60	2.88
10 % アスコルビン酸	3.40	2.89
5 % コハク酸	9.2	2.00
2.5% 鹽酸	0.48	3.34

実施例 5

オトラン 1 百重量に対して第 2 表に示す量のアラビアゴムを用いるほかは実施例 1 と同様にして第 3 表の結果を得る。

特開昭G4-18440(5)

図3 四

アラビゴムの使用量(重量比)	カプセル形成の可否
1	不可
2	不可
3	可
7	可
20	可
30	不可

実験例 6

粘度15cPのキトサンを用いる場合は実験例1と同様にしてゾニサミド含有マイクロカプセル0.50gを得る。

実験例 7

1230cPのキトサンを用いる場合は実験例1と同様にしてゾニサミド含有マイクロカプセル0.50gを得る。

実験例 8

3cPのキトサンを用いる場合は実験例1と同様にしてゾニサミド含有マイクロカプセル0.85gを得る。

実験例 9

を形成させる。これに水100gを加えてマイクロカプセルを生成させ、成膜乾燥してトウモロコシ油含有マイクロカプセル5.81gを得る。

実験例 10

トウモロコシ油に代えてペルブロ膜を用いる場合は実験例12と同様にしてペルブロ膜含有マイクロカプセル5.84gを得る。

実験例 11

トウモロコシ油に代えてピタミンEを用いる場合は実験例12と同様にしてピタミンE含有マイクロカプセル8.07gを得る。

実験例 12

実験例13のマイクロカプセル1重量部、ステアリン酸マグネシウム0.02重量部およびデンプン0.15重量部からなる混合物を被せラチンカプセルに充填しペルブロ膜含有カプセル剤を得る。

実験例 13

実験例10のマイクロカプセル1重量部に対して乳酸0.3重量部、結晶セルロース0.17重量部を反

ゾニサミドに代えて活性炭を用い、pHを3.7に調整する場合は実験例1と同様にして活性炭含有マイクロカプセル7.30gを得る。

実験例 14

ゾニサミドに代えてスピロノラクトンを用いる場合は実験例1と同様にしてスピロノラクトン含有マイクロカプセル5.42gを得る。

実験例 15

ゾニサミドに代えてエリスロマイシン・ステアレートを用いる場合は実験例1と同様にしてエリスロマイシン・ステアレート含有マイクロカプセル0.50gを得る。

実験例 16

30cPのキトサン0.675gを10%テレン酸水溶液45gに溶解し、これにトウモロコシ油6gを添加して分散する。400回転/分の速度で搅拌しつつ、10%アラビゴム水溶液45gを徐々に加えて懸濁する。このときのpHは2.4である。これに搅拌しながら10%水酸化ナトリウム水溶液を徐々に滴下してpH2.7となし、コアセルベート

合し、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)0.03重量部を使用し、液状押出造粒法でゾニサミド含有颗粒を得る。

実験例 17

実験例16の颗粒1重量部にステアリン酸マグネシウム0.02重量部を配合し、打散後でゾニサミド含有颗粒を形成する。

実験例 18

実験例11のマイクロカプセル1重量部、液状パラフィン5重量部および白色ワセリン45重量部をよく混練しエリスロマイシン・ステアレート含有颗粒を得る。

特許出願人 大日本製薬株式会社
代理人 小島一見